

Victrelis

(bocéprévir), inhibiteur de protéase du VHC

Progrès thérapeutique modéré chez les adultes prétraités et mineur chez les adultes non prétraités dans l'hépatite C chronique de génotype 1.

L'ESSENTIEL

Victrelis, en association au peginterféron alfa/ribavirine, a l'AMM dans l'hépatite C chronique de génotype 1, chez l'adulte ayant une maladie hépatique compensée, non préalablement traité ou en échec à un précédent traitement.

L'adjonction du bocéprévir au peginterféron/ribavirine s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (charge virale indétectable à la 24^e semaine suivant l'arrêt du traitement), augmentation notable chez les patients naïfs, mais plus importante chez les adultes en échec à un traitement antérieur.

L'anémie est accrue de façon significative avec l'ajout du bocéprévir à l'association peginterféron alfa/ribavirine. Sa prise en charge optimale reste à déterminer.

La durée totale de traitement peut être réduite de 48 à 28 semaines, uniquement chez les patients non cirrhotiques non préalablement traités qui obtiennent une réponse rapide durant le traitement.

Ce document a été élaboré par la HAS sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 14 décembre 2011 (CT-11493), disponible sur www.has-sante.fr

Stratégie thérapeutique

Le traitement de référence est l'association interféron pégylé/ribavirine pendant 6 à 12 mois. Cette bithérapie en première intention est un échec chez plus 50 % des patients, ce pourcentage étant encore plus élevé lors d'une seconde cure chez des patients n'ayant pas répondu à la première.

Un inhibiteur de protéase, télaprévir ou bocéprévir, peut être ajouté à la bithérapie. On ne dispose pas de donnée comparant le télaprévir au bocéprévir, ni de donnée concernant le retraitement des patients chez lesquels un traitement comportant un inhibiteur de protéase a échoué.

Une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse (rapidité de la réponse virologique à la bithérapie, génotype IL28B...) permettra d'identifier les patients qui ne tireraient pas de bénéfice significatif de l'adjonction d'un inhibiteur de protéase à la bithérapie.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée, compte tenu des niveaux d'efficacité virologique qui diffèrent en fonction des sous-populations évaluées et de son profil de tolérance, le bocéprévir, de même que le télaprévir, en association au peginterféron + ribavirine :

- constituerait une nouvelle modalité thérapeutique adaptée à certains profils de patients non préalablement traités ;
- devrait représenter le traitement de référence chez certains patients en échec à la bithérapie. La surveillance régulière de l'anémie est nécessaire.

Victrelis (bocéprévir) en association au peginterféron/ribavirine a donc la même place que l'autre inhibiteur de protéase (Incivo-télaprévir).

Données cliniques

Le bocéprévir associé à peginterféron/ribavirine a été comparé à peginterféron/ribavirine dans trois études randomisées en double aveugle chez des adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique. Les répondeurs nuls au traitement antérieur ont été exclus des études.

L'adjonction du bocéprévir (800 mg x 3 fois/j) à peginterféron/ribavirine s'est traduite par une augmentation du pourcentage de réponse virologique soutenue (charge virale indétectable à la 24^e semaine de suivi) :

- chez les adultes non préalablement traités : 66 % *versus* 38 % ($p < 0,0001$) ;
- chez les adultes rechuteurs ou répondeurs partiels à un traitement antérieur : 67 % *versus* 21 % ($p < 0,0001$).

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans les groupes bocéprévir + peginterféron/ribavirine ont été de même nature (fatigue, anémie, nausées et céphalées) que ceux habituellement rencontrés lors d'un traitement par peginterféron/ribavirine, à l'exception d'une plus grande fréquence de la dysgueusie.

L'adjonction du bocéprévir à peginterféron/ribavirine a augmenté par rapport à peginterféron/ribavirine les EI graves et les arrêts de traitement pour EI, en particulier chez les patients préalablement traités. Elle a majoré également le risque d'anémie (49 % *versus* 29 %), de neutropénie de grades 3-4 (29 % *versus* 17 %) et d'EI gastro-intestinaux. Des réductions de dose de ribavirine et/ou une utilisation d'érythropoïétine (43 % dans les groupes bocéprévir *versus* 24 % dans les groupes peginterféron/ribavirine) et/ou des transfusions (3 % *versus* < 1 %) ont été plus fréquentes chez les adultes traités par bocéprévir, qu'ils aient été préalablement traités ou non.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en gastro-entérologie et hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie.

Intérêt du médicament

- ☑ Le service médical rendu* par Victrelis est important.
- ☑ L'adjonction de Victrelis à la bithérapie par peginterféron + ribavirine apporte, par rapport à cette bithérapie :
 - une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) chez les adultes non préalablement traités ;
 - une ASMR modérée (ASMR III) chez les adultes en échec de traitement dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en l'absence de décompensation hépatique.
- ☑ Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants.

La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Commentaire

Jean-François Cadranel

Service d'hépatogastro-entérologie et de nutrition, GHPSO site de Creil, 60109 Creil, France. jfrancois.cadranel@ch-creil.fr

Commentaire d'expert sollicité par *La Revue du Praticien* en partenariat avec la Fédération des spécialités médicales.

Ajout des antiprotéases pour traiter l'hépatite chronique C de génotype 1 : gain important en cas de facteurs de mauvaise réponse chez les patients naïfs ou préalablement traités

Jusqu'à l'arrivée des antiprotéases, le traitement standard des patients atteints d'hépatite chronique C de génotype 1 reposait sur l'association interféron pégylé et ribavirine. Ce traitement permettait des taux de réponse virologique prolongée, de l'ordre de 40 à 60 % en fonction des facteurs prédictifs de réponse. Ainsi 50 % des patients atteints d'hépatite chronique C de génotype 1 avaient une absence de réponse (non-réponse) ou une réponse suivie de rechute.

L'arrivée des antiprotéases, télaprévir et bocéprévir (Victrelis [MSD France]), inhibiteurs de protéase agissant au site actif de la protéine non structurale 3 (NS3) du virus de l'hépatite C (VHC), constitue donc une avancée thérapeutique très importante.

Chez les patients naïfs infectés par le VHC chronique de génotype 1, une étude menée chez 938 patients non afro-américains et 159 patients afro-américains, a montré :
– chez les patients non afro-américains un taux de réponse virologique prolongée chez 40 % des patients (125/311) recevant l'association interféron pégylé alpha 2b et ribavirine, et chez 67 % (211/316) des patients recevant une trithérapie (bocéprévir ajouté au schéma classique) dont la durée était guidée par les résultats du traitement ($p < 0,01$), et chez 68 % des patients (213/311) traités pendant 48 semaines de trithérapie ($p < 0,001$). Le delta de bénéfice thérapeutique chez les patients naïfs est donc de 27 % ;

– chez les afro-américains, les taux de réponse virologique prolongée étaient respectivement de 23 % (12/52), 42 % (22/52) et 53 % (29/57) dans les trois groupes. Les patients ayant une fibrose extensive ou une cirrhose représentaient 10 % environ de l'ensemble de la cohorte.¹ Chez les patients préalablement traités, une étude menée chez 403 patients dont 65 % étaient des rechuteurs et 35 % des non-répondeurs partiels (patients ayant eu une réponse nulle et ayant été exclus) a montré un taux de réponse virologique prolongée chez 21 % des 80 patients recevant l'association interféron pégylé alpha 2b et ribavirine, chez 63 % des 161 patients recevant une trithérapie de 48 semaines, et chez 59 % des 162 patients ayant une trithérapie

Commentaire (suite)

dont la durée était guidée par les résultats du traitement. Chez les patients dont l'ARN viral était indétectable à la 8^e semaine, le taux de réponse virologique prolongée était comparable après 32 ou 44 semaines de trithérapie.

Chez les patients rechuteurs à un précédent traitement, la réponse était de 75 % sous trithérapie *versus* 29 % sous bithérapie, et chez les non répondeurs de 52 % avec une trithérapie de 48 semaines, de 40 % avec une trithérapie « guidée » par la réponse, et de 7 % avec la bithérapie.²

Dans ces deux études, le taux d'anémie était supérieur chez les patients ayant reçu un traitement par trithérapie. De même, la fréquence des dysgueusies était plus importante dans les groupes « trithérapie ». Par ailleurs, les arrêts de traitement pour effets secondaires, notamment chez les patients préalablement traités, étaient plus importants ; le risque d'anémie était de 49 % en trithérapie *versus* 29 % en bithérapie, et des réductions de dose de ribavirine et/ou une utilisation d'érythropoïétine étaient plus importantes dans le groupe « bocéprévir » (43 vs 24 %) ;² de même, le taux de transfusion était un peu plus important. Concernant la tolérance, une grande étude menée sur les malades cirrhotiques non répondeurs a confirmé l'augmentation majeure des effets secondaires et en particulier de l'anémie.³

Chez les patients naïfs comme chez ceux ayant reçu un traitement préalable, le « verdict » de la Commission de la transparence de la HAS peut paraître un peu sévère.

En effet, une bithérapie standard permettait au mieux, dans un sous-groupe de patients de génotype 1 ayant une faible charge virale et un génotype IL28B CC (moins de 20 % des patients), d'obtenir une réponse virologique prolongée de 80 % avec un traitement variant de 24 à 48 semaines.

Chez les patients n'ayant pas ces profils de réponse favorable (fibrose extensive, insulino-résistance, morbidités associées, charge virale élevée, absence du IL28B CC, patient afro-américain), les réponses chutaient de façon très importante avec, dans certains groupes de patients combinant plusieurs facteurs de mauvaise réponse à la bithérapie, des taux de réponse virologique prolongée inférieurs à 40 %. Les analyses multivariées menées dans ces études ont montré que le traitement par trithérapie « écrasait » le poids de la charge virale et du génotype IL28B et diminuait celui de la fibrose ; les résultats, quoique améliorés par rapport à la bithérapie, restent modestes chez les afro-américains. Il apparaît donc que chez les patients naïfs, en particulier chez les patients ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse, le gain de l'adjonction de bocéprévir est très important ; ce gain, comme souligné par la commission de la transparence, étant

encore plus important chez les patients rechuteurs ou répondeurs partiels.

Néanmoins, et en particulier chez les patients n'ayant pas été inclus dans les études thérapeutiques, comme l'a montré l'étude Cupic³ menée chez des patients cirrhotiques rechuteurs ou répondeurs partiels, la tolérance de la trithérapie est moins bonne, (même s'il n'y avait pas de groupe contrôle dans l'étude Cupic), avec un pourcentage de 41 % pour l'utilisation de l'érythropoïétine, de 4 % pour le recours à la transfusion, et de 27 % pour l'anémie de grade II et III.

L'expérience clinique montre ainsi la nécessité d'être extrêmement vigilant avec ce médicament dans le suivi de l'anémie. La trithérapie comportant le bocéprévir est donc une avancée très importante dans le traitement des patients de génotype 1 naïfs ayant des facteurs de mauvaise réponse ainsi que chez les patients répondeurs rechuteurs ou répondeurs partiels.

1. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. ; SPRINT-2 investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *New Engl J Med* 2011;364:1195-206.
2. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. ; HCV RESPOND-2 investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *New Engl J Med* 2011;364:1207-17.
3. Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon alfa/ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS C020-CUPIC). *J Hepatol* 2012;56:S4.

J.-F. Cadranel déclare des interventions ponctuelles pour BMS, MSD, Roche, Gilead et Aptalis ; et avoir été pris en charge à l'occasion de congrès par ces mêmes entreprises.

larevuedupraticien

314 Bureaux de la Colline – 1, rue Royale (bât. C, 8^e étage), 92213 Saint-Cloud Cedex
Tél. : 01 55 62 68 00 - Fax : 01 55 62 68 12
revprat@gmsante.fr / www.larevuedupraticien.fr

Rédacteur en chef

Jean Deleuze

Rédactrice en chef adjointe

Marie-Aude Dupuy

Comité de lecture

et de rédaction scientifique

Jean-Noël Fiessinger,
Jean-Michel Chabot,

Jean-François Cordier,
Claude-François Degos,
Richard Delarue, Jean Deleuze,
Olivier Fain, Bernard Gavid,
Laurent Karila, Alexandre Pariente,
Alain Tenaillon

Direction générale

Direction des publications

Alain Trébucq (6903)
atrebucq@gmsante.fr

Contrôleur financier

Corinne Vandenbroucke (6852)
cvandenbroucke@gmsante.fr

Direction marketing

Tatiana de Francqueville (6904)
tdefrancqueville@gmsante.fr

GLOBAL MÉDIA SANTÉ SAS
Principal actionnaire : ATMED SAS
www.globalmediasante.fr

GMSANTÉ

IMPRESSION : RAS (Villiers-le-Bel, 95) ISSN : 2116-1542

EXTRAITS DE LA RUBRIQUE S'INFORMER DE L'ANSM

Les textes complets sont consultables sur <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Actualite>
Par ailleurs, l'ANSM rappelle que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

[04/10/2012]

Nouveau dispositif pour permettre et sécuriser l'accès aux traitements dans d'autres indications que celles de leur AMM

Point d'information

De nouvelles dispositions se mettent en place en France pour encadrer les prescriptions de médicaments en dehors du cadre de leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ; ces dispositions sont relayées dans un article* du *New England Journal of Medicine*.

Ce dispositif novateur des recommandations temporaires d'utilisation (RTU) vise à sécuriser des prescriptions hors AMM en objectivant leur intérêt thérapeutique, et apparaît comme un modèle susceptible d'être reproduit dans d'autres pays.

L'ANSM, qui a la responsabilité de ce dispositif, a rendu publics le 27 septembre 2012 les principes généraux et les éléments d'information concernant les modalités d'élaboration et de mise en œuvre des RTU.

* Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's New Framework for Regulating Off-Label Drug Use. *N Engl J Med* 2012; 367:1279-81.

[01/10/2012]

Contraceptifs oraux combinés et risque de thrombose veineuse : prescription des pilules de 2^e génération contenant du lévonorgestrel en première intention

Point d'information

L'Agence européenne du médicament (EMA) a effectué une revue de la littérature sur le risque de thrombose veineuse chez les femmes qui utilisent un contraceptif oral combiné. Cette analyse confirme un risque de thrombose veineuse 2 fois plus élevé chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné de 3^e génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou un contraceptif oral combiné contenant de la drospirénone (parfois dit de 4^e génération) que chez les femmes utilisant un contraceptif oral combiné de 2^e génération contenant du lévonorgestrel.

Ce risque reste rare, mais en l'absence d'études comparatives montrant un bénéfice supplémentaire pour les pilules de 3^e génération et pour les pilules contenant de la drospirénone, la prescription des pilules de 2^e génération contenant du lévonorgestrel est recommandée en première intention, lorsqu'une contraception orale estroprogestative a été choisie.

[25/09/2012]

Méthylphénidate (Ritaline, Concerta LP, Quasym, et autres)

Lettres aux prescripteurs

À la demande de l'ANSM, les laboratoires commercialisant les médicaments contenant du méthylphénidate rappellent leurs conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les recommandations pour instaurer et surveiller ces traitements du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDHA) chez l'enfant et l'adolescent. Compte tenu des risques neuropsychiatriques, cérébrovasculaires, cardiovasculaires, des effets possibles sur la croissance, mais aussi des risques d'abus et d'usage détourné avec le méthylphénidate, l'Afssaps a mis en place en 2006 un suivi national de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Le bilan de ce suivi met en évidence la survenue d'effets indésirables nécessitant une surveillance particulière ainsi que l'existence d'un mésusage et le non-respect de certaines règles de prescription et de délivrance.

[25/09/2012]

Plan d'action de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines

Point d'information

La consommation des benzodiazépines en France reste l'une des plus importantes de l'Union européenne, et une large part est utilisée en dehors du cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Sur la base du rapport d'expertise publié au mois de janvier 2012, l'ANSM s'est engagée dans un plan d'action visant à renforcer la surveillance et la lutte contre le mésusage des médicaments de la classe des benzodiazépines, à favoriser leur bon usage et à limiter leur surconsommation et les risques qui lui sont liés. Ce plan comprend aussi bien l'analyse de données scientifiques que des mesures d'ordre réglementaire et des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé.

VOIR AUSSI

04/10/2012 • Opération Pangea V : Lutte contre les réseaux de vente illicite de médicaments sur Internet.

25/09/2012 • L'ANSM et la SFH rappellent le cadre de délivrance des ATU nominatives de Campath (alemtuzumab).

20/09/2012 • Les autotests de dosage du PSA sont interdits en France.

20/09/2012 • Vaccins pandémiques grippe A (H1N1) et narcolepsie : résultats de l'étude européenne et de l'étude cas-témoins française.